

**Behandlung von Alkoholdelirien
an der Universitätsnervenklinik München
mit Chlormethiazol:
Therapie, Nebenwirkungen, Komplikationen**

Christiane Hummel

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
der
Ludwig-Maximilians-Universität in München
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hippus

Behandlung von Alkohodelirien
an der Universitätsnervenklinik München
mit Chlormethiazol:
Therapie, Nebenwirkungen, Komplikationen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von
Christiane Hummel
aus Eschwege



Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Referent: Professor Dr. med. H. Hippius

Tag der mündlichen Prüfung: 24.6.1975

Gewidmet

meinen Eltern

in Dankbarkeit

Herrn Professor Dr. med. H. Hippus danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn Oberarzt Dr. Meyendorf und Herrn Dr. Athen
danke ich für die stete Unterstützung und Hilfe
während meiner Arbeit.

Nicht zuletzt Frau Wolf gebührt mein Dank. Sie half
mir unermüdlich beim Aufsuchen von Literaturstellen.

INHALTSVERZEICHNIS	8
EINLEITUNG	1
PROBLEMSTELLUNG	13
UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODIK	14
ERGEBNISSE	17
1. Allgemeine Übersicht über das Patientengut, weitere Therapiemaßnahmen	17
2. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Abusus- und Delirlänge	18
3. Beziehungen zwischen Abususdauer und Delirlänge	20
4. Die Veränderung der mittleren Dauer des Gesamt- und behandelten Delirs in den Jahren 1965 bis 1971	21
5. Die mittlere Dauer der Chlomethiazol-Medikation in den Jahren 1965 bis 1971	22
6. Mittlere Dauer hoher oraler Chlomethiazol-Dosen in den Jahren 1965 bis 1971	24
7. Verteilung der Therapiedauer mit einer hohen oralen Medikation	24
8. Die mittlere tägliche Infusionsmenge in den Jahren 1965 bis 1971	26
9. Betrachtung der mittleren Infusionsmenge für die ersten 3 Behandlungstage von 1965 bis 1971	27
10. Nebenwirkungen während der Chlomethiazol-Behand- lung	29
11. Zwischenfälle	30
DISKUSSION	38
ZUSAMMENFASSUNG	48
ANHANG	50
LITERATURANGABEN	60

EINLEITUNG

Noch immer ist das Alkoholdelir ein lebensbedrohlicher Zustand und erfordert eine optimale Therapie. Diese Tatsache ergab die Notwendigkeit, die Therapiemaßnahmen auf ihre Effizienz zu überprüfen.

Grundprinzip für die Alkoholdelirtherapie ist eine wirksame psychomotorische Dämpfung. Die seit 1955 zum ersten Mal in Deutschland verwendeten Neuroleptika zur Delirbehandlung (Chlorpromazin) (21) zeigten aber kein befriedigendes Ergebnis hinsichtlich der Letalität bei Alkoholdelir. Nach Untersuchungen von FEUERLEIN (10) betrug sie durchschnittlich 16%. BISCHOF (5) bezifferte die Letalitätsquote mit 10% für 209 Fälle von akutem Alkoholdelir in den Jahren 1954 - 1964.

Vor etwa 10 Jahren setzte sich allgemein die Behandlung mit Clomethiazol¹⁾ durch. Es erhebt sich nun die Frage, ob dieser Therapiewechsel hinsichtlich der Delirlänge und der Letalitätsquote ein Fortschritt bedeutet.

1) Distraneurin^R

CHARONNAT und Mitarbeiter (7, 8, 9,) wurden auf die Wirksamkeit dieser Substanz bei der Delirbehandlung aufmerksam, als sie Schockzustände untersuchten, die sich nach hochdosierten i.v.-Injektionen von Vit. B₁ bei Delirium tremens ereignet hatten. Er trennte das Vit. B₁ in den Pyrimidin- und Thiazol-Anteil und fand eine unterschiedliche Wirkweise dieser beiden Komponenten.- Im Tierversuch konnten sie zeigen, daß der Pyrimidin-Anteil einen Schock-Effekt hervorruft, der Thiazol-Anteil hingegen eine antikonvulsive Wirkung hat. Aus dem Thiazolanteil entwickelten CHARONNAT und Mitarbeiter ein neues Hypnotikum, Di-4 methyl-5(2-chloräthyl) Thiazol-Äthandisulfonat mit der chemischen Kurzbezeichnung Chlormethiazol (Clomethiazol); die Prüfbezeichnung war SCTZ und der Handelsname lautet Distraneurin[®]. Als 2% i.v. Injektionslösung ist die Substanz von CHARONNAT auf ihre Toxizität an der Maus untersucht worden. Die D₅₀ betrug 236 mg/ kg KG.

Am Kaninchen fand er eine Dosis letalis minima von 635 mg/kg KG.

Chlormethiazol führt zu einem raschen Schlafeintritt, es kommt zu einer Muskelerschlaffung, abgeschwächten Eigenreflexen und Miosis. Eine rasche Ausscheidung des Präparates konnte ALLGEN (1) durch Markierung der Substanz mit radioaktiven S^{35} im Tierversuch nachweisen. Schon 3 h nach Zufuhr des Präparates sind 70 % als Metabolit Methylthiazolyl-Essigsäure über den Urin ausgeschieden. Die angeführte Menge wird innerhalb von 3 Tagen vollständig ausgeschieden.

Im Gegensatz zu dieser raschen Ausscheidung von Chlormethiazol¹⁾ steht das sehr viel längere Anhalten von objektiv meßbaren Effekten dieser Substanz. AMLER und BERGENER (2) beschrieben in ihrer Arbeit an EEG-Ableitungen bei 25 Delir-Patienten als konstanten Effekt eine früh einsetzende β - Aktivität schon nach einer Gabe von 1,5 g - die noch anhielt, als das Medikament bereits Tage abgesetzt war.

1) Distraneurin^R

Die β -Wellen fanden sich besonders über den vorderen Hirnabschnitten mit erhöhter Amplitude und den Auftreten von " spindle bursts ". Der α Rhythmus trat fast völlig zurück und war nur noch parietooccipital über kurze Strecken zu beobachten. Diese beschriebene β -Aktivität findet man sonst bei Barbiturat-Intoxikation, bei Neurolues, Gehirnarteriosklerose und Epilepsie. AMLER und BERGENER (2) deuten diese EEG-Veränderungen als "Ausdruck einer subcortikalen Reizwirkung." Sie führen darin aus: " da der medikamentöse Angriffspunkt somit in der Nähe liegt, in der auch die toxische Schädigung durch Alkohol ihre maximale Auswirkung hat, besteht der therapeutische Erfolg des Chlormethiazols bei Delirium tremens u.E. darin, daß die zentrale Alkoholschädigung durch die medikamentöse Irritation subcortikaler Hirnareale, insbesondere der Formatio reticularis, zum Ausgleich gebracht wird."Damit unterstützen sie die Auffassung, daß Clomethiazol regulierend - im Sinne einer Aktivierung in die metabolische Grundstörung des Deliriums tremens eingreift.

BERGMER und FRITSCHKA (4) berichten über bioelektrische Veränderungen durch Chlormethiazol¹⁾, die 3 - 7 Tage nach Absetzen des Präparates noch nachweisbar waren. Auch hier fand sich wieder ein schnell einsetzender Anstieg von B-Wellen besonders über den vorderen Hirnschnitten mit Amplitudenerhöhung und "spindle bursts". Der Einfluß von Chlormethiazol¹⁾ auf das Schlaf-EEG nach Alkoholdelir ist von MAXION und SCHNEIDER (20) untersucht worden. Sie fanden stark verkürzte Wach- und Einschlafzeiten. Die Zeit des tiefen orthodoxen Schlafes wurde länger und die Dauer der REM-Schlafstadien besonders der ersten REM-Schlafphase wurde verkürzt. Die Herabsetzung der Zahl der horizontalen Augenbewegungen war noch nach Wirkende des Chlormethiazols¹⁾ - in der letzten REM-phase am Morgen nachweisbar. Sie fanden im Schlafablauf keine Unterschiede zu den Barbituratabkömmlingen.

1) Distraneurin^R

GIACOBINI und SALUM (12) berichten an Hand von 434 Patienten mit Delirium tremens über 3 verschiedene Behandlungsmethoden und ihre Ergebnisse. Die allgemeine Behandlung (Elektrolytausgleich, Vitaminzufuhr) war bei allen Patienten die gleiche. Das Patientenmaterial wurde in 3 Gruppen - nach der jeweiligen Behandlungsmethode - unterteilt

Gruppe A - (November 1956 - April 1957)

50 Patienten mit Elektroschockbehandlung

Gruppe B - (Mai 1957 - Juni 1958)

207 Patienten mit Phenothiazinbehandlung

Gruppe C - (Juli 1958 - November 1960)

177 Patienten mit Chlormethiazol¹⁾-Behandlung.

Während dieser Versuchsreihe konnte eine signifikante Abnahme der Mortalität von 8% in der Gruppe A über 4% in der Gruppe B bis auf 0% in der Gruppe C festgestellt werden. Die Delirdauer nach Behandlungsbeginn war am längsten in der Gruppe B (3 Tage) und am kürzesten in der Gruppe C (1,5 Tage). Die Gruppe A lag mit 2,5 Tagen in der Mitte der Ergebnisse. Als häufigste Komplikationen fanden sich Beschwerden, die kardiovaskulärer Art waren.

1) Distraneurin^R

Zu der Gruppe der leichten Komplikationen zählten sie mäßigen Abfall des systolischen Blutdruckes - nicht unter 100 mm Hg - ohne andere Zeichen des Kreislaufversagens; während sie zur Gruppe der mittelschweren und schweren Komplikationen eine ausgeprägte Senkung des RR mit beginnendem oder schon manifestem Kreislaufkollaps rechneten. In Periode A fanden sie nun 65 % leichte Komplikationen, mittelschwere und schwere Komplikationen lagen unter 10%. In der Periode B und C lag die Zahl der leichten Komplikationen bei etwa 40%. Periode B zeigte 25% mittelschwere Komplikationen und Periode C 15 %. Nur die Periode B mit Promazin-behandelten Patienten zeigte epileptische Anfälle während des Delirs. In der Periode C war in den meisten Fällen eine orale Therapie mit Clomethiazol¹⁾ ausreichend; nur in schweren Fällen wurde die i.v. Infusion gewählt. Dabei wurden ein Fall von Thrombophlebitis und ein systolischer Blutdruckabfall, der aber nie unter 100 mm Hg lag, beschrieben.

1) Distraneurin^R

Als Nachteil der Elektroschocktherapie wurde vermerkt, daß sie nur bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand anwendbar ist.

Bei einer vergleichenden Untersuchung mit Chlordiazepoxid¹⁾, Benatycin²⁾ und Clomethiazol³⁾ bestätigen BENUZZI und MULLER (3), ebenso wie schon I.SALUM (12,22), FRITSCHKA und BERGENER (11) und FEUERLEIN (10) eine Senkung der Mortalität. SATTES (23,24) schließt sich dieser Feststellung an, konnte aber bei 33 behandelten Patienten nicht mit Sicherheit eine Verkürzung des Delirs feststellen. Ebenfalls an Hand von 33 Fällen berichten BERGENER und FRITSCHKA (4) über eine Verkürzung des Delirs unter Clomethiazol³⁾. HUHN und BÖCKER (16) kamen zu denselben Ergebnissen.

In einer weiteren Arbeit berichtete I.SALUM (22) von einer Thrombophlebitis und einem Erythem, die bei der Infusionstherapie mit einer 2%-igen Chlormethiazol³⁾-Lösung während einer Delirbehandlung aufgetreten waren.

1) Librium^R

2) Lucidril^R

3) Distraneurin^R

FRITSCHKA und BERGENER (11) beschrieben das Auftreten eines Exanthems mit Juckreiz nach peroraler Applikation ebenso wie SATTES (24), der es als scharlachförmiges Exanthem beschreibt. Auch SCHEID und HUHN (25) beobachteten das Auftreten einer Thrombose in der Infusionsvene bei einer 0,8%-igen Lösung. Um Venenwandreizungen vorzubeugen, empfiehlt BÖCKER (6) eine zusätzliche Infusion mit einer makromolekularen Flüssigkeit. Wie bei I.SALUM (22) traten auch bei SCHEID und HUHN (25) einige Tage nach der Infusionstherapie flüchtige meningeale Reaktionen auf. Von Todesfällen unter Chlormethiazol¹⁾- Behandlung berichtet SATTES (24). Von 33 Delirpatienten verstarb 1 Patient durch Aspiration von Mageninhalt. HUFFMANN und LEVEN (14) berichteten von 2 Todesfällen durch Bronchopneumonie. Die Therapie wurde hier mit Tabletten durchgeführt, bis auf einen der Todesfälle, hier wurde eine Chlormethiazol¹⁾- Infusion angelegt.

1) Distraneurin^R

Wie schon I. SALUM (22) so warnt auch HUFFMANN (14,15) vor dem suchterzeugenden Moment des Chlormethiazols¹⁾, was auch nochmals auf dem pharmakologischen Symposium 1965 in Norwegen (13) von allen Teilnehmern unterstrichen wurde.

KRYPSIN-EXNER und MADER (18) beschreiben einen Fall von Entzugsdelir bei Chlormethiazol-Sucht. Der Abusus des Patienten ging über 2 Jahre, wobei es zu einer maximalen Einnahme von 10-15 Tabletten pro Tag gekommen sein soll. Wegen dieser Suchtgefahr sprechen MADDEN, JONES und FRISCH (1969) sich in einer vergleichenden Studie von Chlormethiazol¹⁾ und Trifluperazin²⁾ für eine rein stationäre Behandlung mit Chlormethiazol¹⁾ aus. Für die ambulante Behandlung empfehlen sie Trifluperazin²⁾; zumal sie bei 100 behandelten Patienten keinen Unterschied zwischen beiden Medikamenten in Bezug auf die Delirlänge feststellen konnten.

1) Distraneurin^R

2) Jatroneural^R

Zur kreislaufunterstützenden Behandlung wird Norfenefrin¹⁾ oder Äthanolhydrochlorid²⁾ in Kombination mit einer 6%-igen Dextran-Lösung³⁾ empfohlen. (16) FRITSCHKA und BERGENER (11) geben bei Temperaturen über 38°C prophylaktisch Antibiotika neben einer Herz- und Kreislauf- unterstützenden Therapie.

Die Infusionsbehandlung mit Chlormethiazol⁴⁾ wird im Allgemeinen in der Literatur nur als ultima ratio empfohlen. SALUM (22) meint, eine Infusionstherapie sollte nur bei schwersten Delirien angewendet und sonst versucht werden, mit Tabletten auszukommen. Die Infusionstherapie bedarf wegen der Gefahr der atemdepressorischen Wirkung des Chlormethiazols⁴⁾ in toxischen Dosen einer dauernden Kontrolle der Schlaftiefe durch Schmerzreize (24,25).

Das Bereithalten eines Güdel-Tubus und eines Absauggerätes wird empfohlen (16). Bei Atemwegsinfektionen wird wegen des abgeschwächten Hustenreflexes und der verstärk-

1) Novadral^R

2) Effortil^R

3) Makrodex^R

4) Distrauneurin^R

ten Bronchialsekretion durch das Medikament von einer Behandlung mit Chlormethiazol¹⁾ abgeraten (19).

VOGEL und OTTO (27) betonen, daß es neben der frühzeitigen Behandlung des Alkoholdelirs ebenso wichtig ist, differentialdiagnostisch zuverlässig schwere Begleiterscheinungen zu erkennen. Chlormethiazol¹⁾ läßt ein durch primär Alkohol- oder Medikamenten-Abusus bedingtes delirantes Syndrom innerhalb von 2 - 4 Tagen abklingen. Gelingt dies nicht, dann liegt ein protrahiert verlaufendes Delir vor, das bei bekanntem Alkohol- oder Medikamenten-Abusus mit fast völliger Sicherheit auf das gleichzeitige Festehen einer schwerwiegenden, bisher vielleicht nicht erkannten " maskierten " Begleitkrankheit hinweist."

1) Distraneurin^R

PROBLEMSTELLUNG

Die Studie bearbeitet die durch Chlormethiazol¹⁾ erzielten Therapieerfolge und verursachten Komplikationen aller im Zeitraum von 1965 bis 1971 in der Universitätsnervenklinik München behandelten Alkoholdelirfälle. Besondere Berücksichtigung fanden dabei sowohl die gewählten Applikationsarten (oral) und Dauerinfusion als auch die Höhe der Dosierung.

1) Distraneurin^R

UNTERSUCHUNGSMATERIAL UND METHODIK

Das bearbeitete Patientengut erstreckt sich von 1965 - Einführung der Chlormethiazol¹) - Therapie an der Nerven-
klinik der Universität München - bis 1971. In diesen
6 Jahren fanden sich 134 Delirpatienten. Davon waren
94 Männer und 40 Frauen. Für die statistische Bearbei-
tung wurden den Krankenblättern folgende Daten ent-
nommen und ausgewertet :

1. Geschlecht
2. Symptomatik bei der Einweisung und die daraus resul-
tierende Diagnose
3. Dauer des Delirs in Tagen (unbehandelte und behan-
delte Delirdauer)
4. Dauer des Delirs seit Behandlung in der Klinik
5. Dauer des Abusus in Jahren
6. die i.v. Behandlungsdauer mit Chlormethizol¹) in
Tagen; Angabe der genauen Dosis in den ersten 3
Tagen in ccm
7. die orale Behandlungsdauer mit Chlormethiazol¹)
in Tagen
8. a) 6 und mehr Tabletten und
b) weniger als 6 Tabletten

1) Distraneurin

9. Art der Kombinationstherapie, wobei Antiepileptika, Glykoside, Antibiotika, Kreilaufmittel, Neuroleptika/ Antidepressiva, Tranquilizer und Hypnotika berücksichtigt wurden.
10. Art und Dauer der Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftraten wie : RR - Senkung, Temperaturen über 38°C.
11. Komplikationen während der Chlormethiazol¹) - Therapie.

Das Delir wurde von einem evtl. vorhandenen Praedelir abgegrenzt. Als Delir wurde angesehen, wenn Desorientiertheit zu Ort, Zeit, Person und/oder Situationen bestanden. Die Kriterien wurden auch zur Feststellung der Dauer des unbehandelten Delirs herangezogen. Der Genauigkeitsgrad dieser Angaben ist allerdings begrenzt, da sie auf Aussagen von Angehörigen beruhen. Von den 134 Delirfällen konnten nur 101 Krankenblätter zu einer engeren Auswertung herangezogen werden, da nicht alle Punkte der Auswertung in den Krankenblättern aufzufinden waren.

Das zu untersuchende Medikament lag als Infusionslösung 0,8%-ig und als Tabletten à 0,5 vor.

1) Distraneurin

Die Ergebnisse werden als arithmetisches Mittel mit ihren Standardfehlern ($\bar{x} \pm \text{S.F.M.}$) angegeben. (n= Anzahl der Fälle). Zur Ermittlung der Signifikanz der Mittelwertdifferenzen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) mit STUDENT's t-Test errechnet. Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um lineare Abhängigkeiten zweier Parameter zu prüfen (r= Korrelationskoeffizient).

ERGEBNISSE

Es fanden sich im Krankengut von 1965 - 1971 134 Delirfälle, die sich aus 94 männlichen und 40 weiblichen Patienten zusammensetzten.

Von allen Delirien konnten wegen unvollständiger oder fehlender Angaben nur 101 Patienten(69 männliche und 32 weibliche) der im Krankengut gefundenen Fälle statistisch berücksichtigt werden.

Wegen ihres gutartigen Verlaufes wurden 7 gefundene Delirien pharmakogener Art (2 männliche, 5 weibliche) von dieser Fallzahl noch abgezogen, sodaß 94 Alkoholdelirien (67 männliche, 27 weibliche) auf ihre Nebenwirkungen hin untersucht werden konnten.

Von diesen 94 Fällen wurden 71 Patienten (47 männliche, 24 weibliche hinsichtlich aller anderen zu untersuchenden Kriterien ausgewertet.

In Kombination mit Chlormethiazol¹⁾ wurden ab 41. bis 45. Lebensjahr Herzglykoside gegeben; bei jungen Patienten nur dann wenn eine Indikation dazu bestand.

1) Distraneurin^R

Eine Antibiotika-Behandlung wurde neben der Leberschutztherapie bei Temperaturen über 38° C eingeleitet.

Kein Patient wurde früher als 10 Tage nach Beendigung des Delirs in eine andere Klinik verlegt.

2. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Abusus- und Delirdauer

Die Abususdauer sowie die Dauer des Gesamt- und des "behandelten Delirs" des statistisch erfaßten Patientenkollektivs wurde nach Geschlechtern getrennt ausgewertet. Den Werten für die Abususdauer liegen anamnestiche Angaben der Patienten zugrunde. Die Dauer des behandelten Delirs gibt die Zeit in Tagen an, die der Patient mit typischer Delirsymptomatik in stationärer Behandlung weilte. Die Dauer des gesamten Delirs ist die Summe der behandelten Delirdauer und der anamnestisch angegebenen Zeit des dem stationären Aufenthalt vorausgegangenen unbehandelten Delirs.

1) Distraneurin^R

Die Ergebnisse der mittleren Abususdauer sowie die Dauer des Gesamtdelirs und des behandelten Delirs von Männern und Frauen sind in Verteilungshistogrammen in Abb.1 dargestellt. Das arithmetische Mittel der Abususdauer betrug bei Männern 18 Jahre ($\pm 1,7$ Standardfehler; $n=47$) bei Frauen 7 Jahre ($\pm 1,0$ Standardfehler; $n=24$). Der geschlechtsspezifische Unterschied hinsichtlich der Abususdauer ist statistisch signifikant ($P = 0,01$).

Im Gegensatz dazu finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich der Dauer des Gesamtdelirs und des behandelten Delirs. Für die Männer liegt die Dauer des Gesamtdelirs bei 4,1 Tagen ($\pm 0,2$ Standardfehler; $n=47$), die Dauer des behandelten Delirs bei 3,2 Tagen ($\pm 0,2$ Standardfehler; $n=45$); bei den Frauen betragen die Werte 4,0 Tage ($\pm 0,3$ Standardfehler; $n=24$) für das Gesamtdelir, für das behandelte Delir 2,7 Tage ($\pm 0,3$ Standardfehler; $n=24$).

3. Beziehung zwischen Abususdauer und Delirlänge

Um zu prüfen, ob die Dauer des Delirs von der anamnestisch angegebenen Dauer des Abusus abhängig ist, wurde die Dauer des Gesamtdelirs in Tagen (Abb.2) sowie die Dauer des behandelten Delirs in Tagen (Abb. 3) für jeden einzelnen Fall gegen die anamnestisch erfragte Dauer des Abusus in Jahren aufgetragen.

Aus den Abb. 2 und 3 ist ersichtlich, daß die Dauer des Gesamtdelirs zwischen 1 und 8 Tagen und die des behandelten Delirs zwischen 1 und 7 Tagen schwankt. Die Abb. 2 und 3 lassen weiter erkennen, daß keine Abhängigkeit der Gesamt- und der behandelten Delirdauer von der Abususdauer besteht. Dies wird aus dem fast horizontalen Verlauf der beiden den Werten angepaßten linearen Regressionsgeraden und den niedrigen Korrelationskoeffizienten ersichtlich.

Ihre Funktion lautet für das Gesamtdelir:

$$y = 0,009 x + 4,009; \text{ Korrelationskoeffizient } r = 0,062$$

Für das behandelte Delir lautet die Funktion:

$$y = 0,008 x + 2,967; \text{ Korrelationskoeffizient } r = 0,052$$

Die fehlenden Korrelationen zwischen Abususdauer und Gesamtdelirlänge, bzw. behandelter Delirlänge gilt gleichermaßen für beide Geschlechter (Abb. 2 und 3).

4. Die Veränderungen der mittleren Dauer des Gesamt- und behandelten Delirs in den Jahren 1965 bis 1971

Die Gesamtdelirdauer und behandelte Delirdauer sind mit ihren arithmetischen Mitteln $\pm$ Standardfehler für die Jahre 1965 bis 1971 in Abb. 4 aufgetragen. Es ist ersichtlich, daß generell die Dauer des Gesamtdelirs wie die des behandelten Delirs mit Werten von 4,5 Tagen (Gesamtdelirdauer), 3,2 Tagen (behandelte Delirdauer) im Jahre 1965 eine leicht abnehmende Tendenz zeigt. 1971 liegen die entsprechenden Werte bei 3,5 bzw. 2,2 Tagen.

Eine Ausnahme innerhalb dieser generellen Tendenz stellen lediglich die Werte von 1968 dar, die die höchsten aller Werte der erfaßten Jahre sind.

5. Die mittlere Dauer der Chlormethiazol¹⁾-Medikation in den Jahren 1965 bis 1971

Die mittlere Dauer der Chlormethiazil¹⁾ - Medikation ist in den Abb. 5 und 6 für Männer und Frauen getrennt dargestellt. Gleichzeitig wurde für jedes Jahr eine Differenzierung der Applikationsform vorgenommen (nur orale und kombinierte oral/ intravenöse Verabreichung). Aus Abb. 5 ist erkennbar, daß bei dem männlichen Patientengut der Jahre 1965, 1966 einer vorsichtigen Dosierung der Vorzug gegeben wurde. Dagegen schnellte 1967 die mittlere Dauer der Kombinationstherapie bereits auf 25 Tage herauf - bedingt durch die längere Dosierung der oralen Medikation, während die intravenöse Therapie im Vergleich zu dem Vorjahr nicht an Dauer zugenommen hat.

1) Distraneurin^R

In den nächsten 3 Jahren (1968 bis 1971) streut die mittlere Dauer sowohl der oralen als auch der Kombinations-therapie um 20 Tage. Erst im Jahre 1971 ist ein deutlicher Anstieg der Dauer beider Applikationsformen zu erkennen.

Innerhalb der Kombinationstherapie ist in den Jahren 1965 bis 1971 keine deutliche Änderung in der Dauer der i.v.-Applikationsform festzustellen. Beim weiblichen Patientengut (Abb. 6) liegt die mittlere Dauer der Chlor-methiazol¹⁾- Medikation aller Applikationsarten 1965 bis 1967 deutlich höher, als die des männlichen Patientengu-tes. Auch hier ist ein deutlicher Anstieg in der Dauer 1967 zu verzeichnen. In den folgenden Jahren ist eine deutliche Abnahme der Therapiedauer sämtlicher Applikations-arten festzustellen, die bis auf Werte von 5 Tagen bei der oralen Therapie und auf 15 Tage bei der Kombinations-therapie im Jahre 1971 sinken. In den Wert der Kombinations-therapie geht die mittlere Infusionsdauer mit 3 Tagen ein.

1) Distraneurin^R

6. Mittlere Dauer hoher oraler Chlormethiazol¹⁾-Dosen
in den Jahren 1965 bis 1971

Um festzustellen, ob in dem betrachteten Zeitraum ein charakteristischer Wandel in der Höhe der Chlormethiazol¹⁾-Dosierung zu erkennen ist, wurde in Abb.7 die mittlere Dosis einer oralen Therapie von 6 Tabletten und mehr nach Jahren getrennt aufgetragen. Die mittlere Dosis streut zwischen 5 Tagen in den Jahren 1965, 1967, 1969 und 17 Tagen im Jahre 1968. Eine deutliche Tendenz in der Erhöhung der Behandlungsdauer im Laufe der Jahre ist nicht zu erkennen.

7. Verteilung der Therapiedauer mit einer hohen oralen
Medikation

In Abb.8 wurde die Anzahl der männlichen Patienten (obere Ordinate) und die Anzahl der weiblichen Patienten (untere Ordinate) gegen die Dauer einer oralen Medikation von 6 Tabletten und mehr in Tagen aufgetragen.

1) Distraneurin^R

Das Verteilungshistogramm zeigt, daß die Mehrzahl männlicher und weiblicher Patienten 4 - 5 Tage diese hohe Dosierung erhielten. Eine relativ große Anzahl männlicher Patienten wurde 1 - 4 Tage, ein Teil aber auch 10 - 15 Tage mit dieser Dosierung behandelt. Einige Patienten erhielten sogar über diesen Zeitraum hinaus diese Therapieform, nämlich 1 Patient 28 Tage und 1 weiterer Patient sogar 35 Tage. Beim weiblichen Patientengut fällt eine Häufung bei einer Dosierungsdauer von 10 - 15 Tagen - wie bei den männlichen Patienten - auf. Die meisten weiblichen Patienten wurden über eine Dauer von 2 - 6 Tagen oral mit dieser Dosierung behandelt. Die Dosierungsdauer ist bei Betrachtung des gesamten weiblichen Patientengutes im Vergleich zum männlichen Patientengut viel kürzer und erreicht mit 18 Tagen bei 1 Patientin den längsten Zeitraum. Trotz dieser großen Unterschiede in der Dosierungsdauer läßt sich errechnen, daß 50 % der männlichen Patienten weniger als 6 Tage diese Dosierung erhielten und daß

50 % der weiblichen Patienten weniger als 5 Tage mit dieser Tablettenmenge behandelt wurden.

8. Die mittlere tägliche Infusionsmenge in den Jahren 1965 bis 1971

In Abb. 9 wurde für jeden Patienten die mittlere Infusionsmenge pro Tag - nach Jahren unterteilt - aufgetragen. Während in den Jahren 1965 - 1967 eine vorsichtige Dosierung vorherrschte und die mittlere Infusionsmenge nie über 500 ml pro Tag - als höchstem Wert - hinausging, zeigten die folgenden 2 Jahre eine ansteigende Tendenz in der Dosierung bis 1000 ml pro Tag. Diese Entwicklung hält auch 1970, 1971 an und erreicht Spitzenwerte um 1 200 - 1 300 ml pro Tag. 1971 zeigt sich ganz deutlich die Verschiebung der Infusionsmenge zu Gunsten der höheren Werte. Der niedrigste Wert liegt hier bei 450 ml pro Tag und der höchste bei 1 200 ml pro Tag. Der Schwerpunkt der Dosierung liegt in diesem Jahr auf Werten zwischen 500 und 1000 ml pro Tag.

9. Betrachtung der mittleren Infusionsmenge für die ersten 3 Behandlungstage des Delirs von 1965 - 1971

Um festzustellen, wie sich die tägliche Infusionsmenge in den einzelnen Jahren auf die für die Delirtherapie entscheidenden ersten 3 Tage verteilt, haben wir in Abb.10 nach Jahren getrennt die mittlere infundierte Menge für die ersten 3 Tage aufgetragen.

Bei 1- tägiger Dauer der Chlormethiazol¹⁾-Infusion (Abb.10 oben) ist eine Zunahme der mittleren Dosis von ca. 200 ml einer 0,8%-igen Lösung in den Jahren 1965 - 1967 auf ca. 750 ml der selben Lösung im Jahre 1971 festzustellen. Eine ähnliche Steigerung der Infusionsdosis innerhalb des betrachteten Zeitraumes ist auch für eine 2-tägige Infusionsdauer zu erkennen (Abb.10-Mitte). Diese Steigerung erfaßt proportional beide Tage. Dabei beträgt im Jahre 1971 die infundierte Menge am ersten Tag durchschnittlich 620 ml.

1) Distraneurin^R

Hier fällt allerdings auf, daß bei 2-tägiger Infusionsdauer am 1. Tag sehr hohe Dosierungen gegeben wurden (1971:1000 ml) am 2. Tag aber relativ geringe Dosen (1971: 620 ml). Auch bei 3-tägiger Infusionsdauer (Abb.10 unten) ist seit 1968 ein steiler Anstieg der täglichen Dosierung zu beobachten. Dabei verteilt sich diese Dosissteigerung proportional auf die ersten 3 Tage der Infusionstherapie. Im Jahre 1971 ist jedoch ein charakteristischer Unterschied der 3-tägigen Infusionstherapie gegenüber der 2-tägigen zu erkennen. Wird die Infusionstherapie nämlich über 3 Tage gegeben, so ist die durchschnittliche Dosierung am 1. Tag nur 700 ml im Vergleich zu 1000 ml bei 2-tägiger Infusionstherapie. Die Dosierung am 2. und 3. Tag kann dann allerdings kaum reduziert werden (700 ml und 650 ml 1971)

10. Nebenwirkungen bei der Chlormethiazol¹⁾-Behandlung

Zu dieser Betrachtung konnten 67 männliche und 27 weibliche Krankengeschichten ausgewertet werden. Bei 19 männlichen und 4 weiblichen Patienten zeigte sich eine Temperaturerhöhung im Laufe der Infusionsbehandlung über 38° C. Einen einmaligen Blutdruckabfall zeigten 1 männlicher Patient (RR 90/70) und 3 weibliche Patienten; hier lagen die gemessenen Blutdruckwerte bei 90/70; 90/70; 80/60. Die gleiche Anzahl Krankenblätter wurde auch auf das Auftreten einer Pneumonie hin durchgesehen. Es konnte bei 94 Krankengeschichten (67 männlichen, 27 weiblichen Patienten) kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von einer Pneumonie mit der Therapie oder dem Delir festgestellt werden. Unter dem männlichen Patientenŕut fanden sich 3 Pneumonien; dabei bleibt in einem Fall offen, ob die Pneumonie durch einen Mikroinfarkt oder Aspiration von Mageninhalt zustande kam. Bei den weiblichen Patienten traten 2 Pneumonien unter der Behandlung auf.

1) Distraneurin^R

11. Zwischenfälle

Von den 127 Patienten, die in den Jahren 1965 - 1971 unter der Diagnose Alkoholdelir in dieser Klinik mit Chlormethiazol¹⁾ behandelt wurden, traten bei 2 Patienten ernsthafte Komplikationen auf, die auf den folgenden Seiten beschrieben werden.

1. Fall

Der 58-jährige Patient Paul B. wurde wegen eines beginnenden Alkoholdelirs eingewiesen. Vorausgegangen waren 2 Entziehungskuren im letzten Jahr, zu denen er sich entschloß, als er wegen dauernder Trunkenheit vor 1 1/2 Jahren vom Dienst suspendiert wurde. An vorausgegangenen Delirien fand man das erste vor 4 Jahren, das zweite vor 1 1/2 Jahren und vor 1 Jahr ein Praedelir. Zur Alkohol-Anamnese war von den Angehörigen zu erfahren, daß der Patient seit 6 Jahren exzessiv trank - Bier, Wein und Schnaps. Eine Gastritis wurde angegeben, aber kein vomitus maturinus. Nach den Ursachen zu seinem Alkoholabusus befragt, gab der Patient Eheschwierigkeiten an. Die Rückfälle nach seinen 2 Entziehungskuren erklärte er mit

1) Distraneurin^R

mangelnder Konzentrationsfähigkeit, sich auf seine
Trennung vorzubereiten. Bei der Aufnahme war der Patient
ruhig, machte nestelnde Handbewegungen und gab un-
genaue Auskünfte über seine unmittelbare Vorgeschichte.
Es fielen neben einem RR von 135/100 ein leichter
Sklerenikterus und eine schmutzig-braune Hautfarbe auf.
In der Anamnese fand sich dazu eine Gallenstein-Erkrankung ohne Gelbsucht - in der Jugend - und eine im Krieg erworbene Malaria tertiana. Neurologisch zeigte sich eine leichte Ulnarisparesie am Unterarm und kleinen Handmuskeln. Hier wurde eine Therapie mit Vit.B begonnen.

Trotz Tablettengabe von 2 mal 1 Chlormethiazol¹⁾ kam der Patient am 3. Tag seines Aufenthaltes in ein Entzugsdelir. Der Patient wurde zunehmend unruhig, las vom leeren Blatt und sah im Zimmer Gestalten. Es wurde mit Chlormethiazol¹⁾- und Leberschutzinfusionen begonnen. In der folgenden Nacht kam es nach einer Gabe von 100 mg Truxal^R und 20 mg Valium^R zu Atemstörungen, die

1) Distranneurin^R

mit Micoren^R beherrscht werden konnten. Die Infusionen wurden weiter durchgeführt bis zum nächsten Tag. Das delirante Bild war abgeklungen, und die Chlormethiazol¹⁾-Therapie konnte mit Tabletten weitergeführt werden. Vor seiner Aufnahme in die Klinik war der Patient mit Tofranil^R und Melleril^R behandelt worden und hatte am Aufnahmetag eine Anzahl von Chlormethiazol¹⁾-Tabletten eingenommen. Genaue Angaben über die Menge konnten nicht gemacht werden.

An Chlormethiazol¹⁾-Infusionen erhielt der Patient am 1. Tag des deliranten Bildes 200 ml und am 2. Tag 100 ml. Zusätzlich wurden am 1. Tag 4 Tabletten Chlormethiazol¹⁾-die er aber wieder ausspuckte - und am 2. Tag 6 Tabletten gegeben. Das Delir war abgeklungen. Die orale Therapie wurde noch 13 Tage mit 6 Tabletten und mehr weitergeführt, und 18 Tage wurden weniger als 6 Tabletten gegeben. Die Therapie zu Delirbeginn wurde noch erweitert durch Gaben von 2 mal 1 Ampulle Paraxin^R, 1 Ampulle Depot-Novadral^R (nach Absinken des RR von 145/90 auf

1) Distraneurin^R

110/50), Strophantin, BVF^R, Prohepar^R, Laevulose- und Finger-Lösung. Als Nebenwirkung trat oben genannter RR-Abfall am Abend des 2. Tages der Delirbehandlung auf.

2. Fall

Der 49-jährige Patient Richard S. wurde von der Neurochirurgie - nach negativem Ergebnis der Abklärung einer fraglichen Hirnblutung nach Sturz bei unsicherem epileptischen Anfall - in diese Klinik verlegt. Der Patient konnte wegen schwerer Bewußtseinsstörungen nicht zur Anamnese befragt werden. Als erster Eindruck fielen die fahrigen nestelnden Bewegungen des Patienten auf. Er machte Schmatz-Bewegungen und zeigte eine deutliche Exsikkose, schwitzte in Perlen an Stamm und Gesicht (Temperatur rectal 38,1° C) und war in deutlich reduziertem AZ. Daneben fiel das schmutzigg-braune Hautkolorit und ein Sklerenikterus auf. Der RR war 130/90, Puls 104/min. Pathologische Reflexe waren nicht festzustellen. Ob eine Nackensteifigkeit bei Auf-

nahme bestand, war nicht eindeutig zu klären. Bei der Untersuchung zeigte der Patient sofort eine Schmerzreaktion, bewegte dann aber wieder spontan den Kopf - nicht nach Art einer Nackensteifigkeit.

Nach Angaben der Ehefrau bestand bei dem Patienten ein jahrzehntelanger Alkoholabus: " Seit Jahren trank er abends eine ganze Flasche Kognak alleine." Die nach und nach auftretende Vernachlässigung des privaten Bereiches führte zu einer Trennung der Eheleute vor 7 Jahren.

Zum letzten Mal traf die Ehefrau den Patienten vor 10 Monaten; dort seien ihr die zitterigen Bewegungen und ein aufgedunsenes Gesicht aufgefallen. In diese Zeit fiel auch die Entlassung des Patienten aus seiner Firma wegen Trunksucht.

3 Tage nach Einlieferung zeigte sich der Patient voll ansprechbar, aber doch noch nicht orientiert. Wiederum 2 Tage später stieg plötzlich die Temperatur von 37,9°C (morgens) auf 41° C. Kreislaufkollaps Bewußtseins -

trübung und Verflachung der Atmung traten ein. Das Kreislaufversagen war nicht zu beherrschen. 12 Stunden nach Verschlechterung des Zustandes trat der Tod ein.

An Medikamenten wurden bis zum Todestag gegeben:

Distraneurin ^R	3 mal 2 Tabletten
Zentronal ^R	3 mal 2 Tabletten
Strophantin	1/4 und 1/8 mg pro die
Paraxin ^R	alle 6 h 1 Ampulle

Transpulmin^R, Laevulose^A, Enzynorm^A, Kochsalz-Infusion.

Reverin^R wurde 1 Tag vor der akuten Verschlechterung abgesetzt.

Der Temperatur-Verlauf während des Aufenthaltes:

18.03. 38,1 °C

19.03. 38,6 °C

20.03. 37,5 °C

21.03. 38,2 °C

22.03. 37,7 °C - 38,2 °C - 38,4 °C

23.03. 37,9 °C - 41,0 °C

Zur Behebung des akuten Zustandes wurde gegeben:

1/4 mg	Digimerck ^R	i.v.	21.30 h	RR 60/45	Puls nicht tastbar
1 Inf.	Makrodex ^R	6%-ig	21.40 h		
1 Amp.	Paraxin ^R	i.m.	23.00 h		
1 Amp.	Depot-Effortil	i.m.	23.00 h		
1 Inf.	Makrodex ^R	6%-ig	1.50 h		

Um 3.00 h trat der Tod ein.

Das Sektionsprotokoll zeigt neuropathologisch keinen Anhalt für Wernicke-Enzephalopathie. Es finden sich eine Dilatation des rechten Herzventrikels, Fettherz, Oedeme, chronische Stauung der Lunge, katarrhalische Tracheobronchitis und ausgeprägte kleinfleckige Verfettung der Leber. Makroskopisch kein Anhalt für Lebernekrose oder Leberumbau. Weiter findet sich eine ausgedehnte ausgeprägte erosive Gastritis, beginnende Balkenblase, eine Struma kolloides nodosa (rechts Hühnerei- links Pflaumengröße) und eine eitrige Kryptentonsillitis. Zustand nach Carotis-Punktion. Ausgedehnte Blutungen parapharyngeal,-tracheal und oesophageal.

Histologisch zeigt die Leber eine schwere Leberzellverfettung mit begleitender unspezifischer Hepatitis (alkoholische Hepatitis). Am Myocard findet sich eine geringe periphere Coronarsklerose und geringe perivaskuläre Fett- und Bindegewebsvermehrung. Die Lunge zeigt eine chronische Stauung, Oedem, katarrhalische Bronchitis. An der Niere findet man eine mäßige Markkegelfibrose. Als Grundleiden wird eine alkoholische Fettleber angenommen und als Todesursache Alkoholdelir. Der Gehirnbefund am Formalin-fixierten Frontalschnitt: regelrechtes grau-weißes Muster; Ventrikel in der Schnittfläche, Corpora mamillaria blaß.

DISKUSSION

Schon SCHMIDT (26) beobachtete, daß weibliche Patienten nach viel kürzerer Abususdauer ein Delir entwickeln.

Unsere Ergebnisse scheinen diese Ergebnisse zu bestätigen.

Die mittlere Dauer des Abusus für alle im beobachteten Zeitraum eingelieferten Männer war statistisch signifikant höher, als die der Frauen (Abb. 1: 13,0 Jahre bei den männlichen Patienten, bzw. 7,0 Jahre bei den weiblichen Patienten). Dabei muß berücksichtigt werden, daß diese Werte auf anamnestisch erhobenen Werten beruhen, und daß noch heute die Trunksucht bei Männern sozial relativ mehr toleriert wird als bei Frauen. Daß solche gesellschaftlichen Einflüsse auf die anamnestisch erhobenen Angaben von Angehörigen einwirken, geht auch aus der Tatsache hervor, daß Angehörige von weiblichen Patienten selten exakte Angaben über die Abususdauer und den Umfang der getrunkenen Alkoholmenge machen konnten oder wollten - sehr im Gegensatz zu den Angehörigen männlicher Patienten. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, daß die im Vergleich zu den Männern

kürzere Abususdauer der Frauen teilweise nur vorgetäuscht wird durch die größere Tendenz der Patientinnen und ihrer Angehörigen, die wahre Abususdauer kürzer anzugeben als den Tatsachen entspricht,

In unseren Untersuchungen fanden sich 31,6% der Gesamtdelirfälle bei weiblichen Patienten; der entsprechende Wert liegt bei SCHMIDT (26) (Untersuchungszeitraum: 1.8.65 - 24.4.67) noch bei 29,5 %. Inwieweit bei dieser Erhöhung der weiblichen Delirzahl - betrachtet man frühere Jahre - soziale Umschichtungen (26) und die immer stärker werdende Einbeziehung in das Berufsleben - mit all den damit verbundenen Mehrbelastungen - eine Rolle spielen, konnte hier nicht näher untersucht werden.

Im Gegensatz zur Abususdauer lassen sich hinsichtlich der Dauer des Gesamt- und des behandelten Delirs keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellen (Abb.1). Daß die Dauer des Abusus nicht mit der Delirlänge sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu korrelieren ist

(Abb. 2 und 3) spricht dafür, daß sie von anderen Faktoren abhängig ist.

Bei einer Aufschlüsselung der Delirlänge für die Jahre des beobachteten Zeitraumes (Abb.4) fand sich eine gleichbleibende Abnahme von Jahr zu Jahr sowohl für das Gesamt- wie für das behandelte Delir. Da das behandelte Delir in die Dauer des Gesamtdelirs eingeht, zeigt die Konstanz der Differenz zwischen dem Gesamtdelir und dem behandelten Delir, daß die Verminderung des Gesamtdelirs nicht auf eine Verkürzung der Delirdauer im häuslichen Bereich zurückzuführen ist, sondern ausschließlich durch eine Reduktion der im Krankenhaus behandelten Delirphase zurückzuführen ist. Diese Befunde lassen weiter erkennen, daß die Verkürzung der Gesamtdelirdauer nicht durch eine schnellere Einlieferung, sondern durch die therapeutischen Maßnahmen im Krankenhaus herbeigeführt wurde. Im letzten untersuchten Jahr 1971 lag die Dauer des behandelten Delirs bei 2,2 Tagen und damit in den von HUHNS und BÖCKER (16) angegebenen Grenzen von 2 - 6 Tagen. Die abnehmende

Tendenz für die Dauer des Gesamt- wie des behandelten Delirs ist - wie gesagt - über alle untersuchten Jahre hinweg festzustellen, eine bleibende Senkung findet sich aber erst ab 1968.

Als Ursache für die Abnahme der Delirdauer im Krankenhaus während bei der Chlormethiazol¹⁾-Medikation in Frage kommen:

1. Zunahme der Dauer der Medikation
2. Zunahme der täglichen Dosierung

Es findet sich zwar bei den Männern die Tendenz einer verlängerten Dauer der Chlormethiazol¹⁾-Medikation (Abb.5), die sich allerdings bei dem weiblichen Patientengut nicht bestätigt. (Abb.6) Für dieses geschlechtsunterschiedliche Verhalten in der Medikationsdauer ist keine Erklärung zu finden, jedoch liegt die mittlere Dauer der oralen Therapie mit ungefähr 20 Tagen nur 1,3 Tage über dem von HUFFMANN und LEVEN (14) angegebenen Wert und hält sich in den von HUHN und BÖCKER (16) angegebenen Grenzen von 2 - 3 Wochen für eine orale Behandlungsdauer. Auch die

1) Distraneurin^R

nähere Betrachtung der oralen Therapie (Abb.7) - wobei hier eine Dosierung von 6 Tabletten und mehr untersucht wurde - läßt keine eindeutige Tendenz zur Erhöhung dieser Art der Dosierung im Laufe der Jahre erkennen. Die gefundenen Werte pendeln sich 1971 auf eine mittlere Dauer von 11 Tagen ein. Dieser Wert ist fast doppelt so hoch als die von BÖCKER (6) angegebene orale Therapiedauer von 6 Tagen. HUFFMANN und LEVEN (14) geben eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 7 Tagen bei dieser Tablettenmenge an. - Die immer wieder betonte Suchtgefahr bei zu langer oraler Gabe von Chlormethiazol¹⁾ (14,15,22) und der von KRYPSIN-EXNER und MADER (18) beschriebene Fall von Entzugsdelir bei Chlormethiazol¹⁾-Sucht scheinen auch hier zu einer vorsichtigeren Dosierung geführt zu haben (Abb.8). Die beiden männlichen Patienten, die über 35 und 28 Tage mit dieser Dosierung von 6 Tabletten und mehr pro Tag behandelt wurden, sind eine Ausnahme und sind in den ersten Jahren des Untersuchungszeitraumes zu finden.

1) Distraneurin^R

Scheint also die Dauer der Chlormethiazol¹⁾-Medikation nicht die Ursache für den beobachteten Rückgang der Delir-dauer zu sein, so lehrt die Abb.9, daß die mittlere tägliche Dosierung von Chlormethiazol¹⁾ in den beobachteten Zeitraum entscheidend zugenommen hat. Nach anfänglicher vorsichtiger Dosierung läßt sich eine ansteigende Tendenz erkennen, die 1970, 1971 ihre höchsten mittleren Werte bei 1200 bis 1300 ml pro Tag und ihre niedrigsten bei 430 ml hat. Schon BERGENER und FRITSCHKA (4) weisen darauf hin, daß das Risiko einer Delirbehandlung eher in einer Unterdosierung als in einer Überdosierung liegt; wobei die Erweckbarkeit und die oberflächliche Schlafentiefe immer aufrecht erhalten werden sollte.

Das Problem, das Präparat hoch genug zu dosieren und hinreichend lange zu verabreichen (16) scheint doch nach einer Anlaufzeit gelungen zu sein. Bei Betrachtung der Infusionstherapie in den für das Delir entscheidenden ersten 3 Tagen (Abb.10) zeigt sich, daß die mittleren Werte bei nur 2-tägiger Behandlungsdauer 1971 am 1. Tag

1) Distraneurin^R

mit 1000 ml sehr hoch und am 2. Tag mit 620 ml verhältnismäßig niedrig liegen. Im Gegensatz zu der 3-tägigen Behandlung, wo an den ersten 2 Tagen die Werte mit 710 ml und am 3. Tag mit 650 ml relativ niedrig liegen. Diese Feststellung könnte für die Notwendigkeit einer genügend hohen Dosierung der oben erwähnten Autoren am 1. Tag sprechen, die es dann ermöglicht, am 2. Tag nur noch geringe Mengen zu geben, und das Delir so schneller zum Abklingen gebracht zu haben. Dennoch liegen die gefundenen Werte unter den von HUTH und BÖCKER (16) empfohlenen Mengen von 1500 bis 2500 ml am 1. Tag und 1000 bis 2000 ml am 2. Tag.

Eine gute Therapie sollte sich aber nicht nur in ihrer Wirksamkeit, sondern auch in einer verhältnismäßig geringen Zahl von Nebenwirkungen zeigen. Unter unserem beobachteten Patientengut traten bei 19 männlichen und 4 weiblichen Patienten Temperaturerhöhungen über 38°C auf und bei 1 männlichen und 3 weiblichen Patienten ein einmaliger Blutdruckabfall auf, der aber nie unter systolisch 80 mmHg lag.

Die von anderen Autoren beschriebenen Nebenwirkungen wie Niesreiz und scharlachförmiges Exanthem oder Thrombose in der Infusionsvene (11,22,24,25) traten bei dem untersuchten Patientengut nicht auf. Die beschriebenen Pneumonien sind bis auf den fraglichen pulmonalen Mikroinfarkt oder Aspirationspneumonie eher als ein das Delir auslösendes Moment anzusehen, als eine Folge der Delirbehandlung mit Chlormethiazol¹⁾.

Als Mitursache der unter der Delirtherapie mit Chlormethiazol¹⁾ aufgetretenen und beschriebenen Komplikationen könnte im 1. Fall eine problematische Kombination zweier Sedativa in Frage kommen. Der Patient zeigte, nachdem er am Tag eine Chlormethiazol¹⁾-Infusion erhalten hatte, nachts nach Gabe von 100 mg Chlorprothixen²⁾ und 20 mg Diazepam³⁾ Atemstörungen, die mit Prethramid⁴⁾ beherrscht werden konnten. Da Diazepam³⁾ die narkotische Wirkung von Schlafmitteln und damit von Chlormethiazol¹⁾

1) Distraneurin^R

2) Truxal^R

3) Valium^R

4) Micoren^R

noch verstärkt und Chlorprothixen²⁾ in seiner Wirkung dem Diazepam³⁾ sehr ähnlich ist, könnte es auf Grund dieser Therapie zu einer Potenzierung der narkotischen Wirkung dieser Medikamente und damit zu einer zentralen Atemdepression gekommen sein.

Bei dem 2. Fall, der verstarb, wurde Chlormethiazol¹⁾ nur in Tablettenform gegeben. Es fiel bei der zusätzlichen Therapie eine relativ hohe Dosierung einer Kombination von Diphenylhydantoin/Phenyläthylbarbitursäure⁴⁾ auf. - Dieses Medikament wurde wegen einer fraglichen, nicht abgeklärten Epilepsie zusätzlich gegeben. - Die darin enthaltene Barbitursäure könnte bei relativ hoher Dosierung die Wirkung von Chlormethiazol¹⁾ verstärkt haben. Außerdem wurde noch Chloramphenicol⁵⁾ gegeben. Obgleich keine pharmakologischen Wechselwirkungen zwischen den 3 genannten Medikamenten bekannt sind, wird doch die Möglichkeit beschrieben (17,28), daß Chloramphenicol⁵⁾ die Diphenylhydantoin-Konzentration⁴⁾ im Serum ansteigen und somit zu Intoxikationserscheinungen führen kann.

1) Distraneurin^R

2) Truxal^R

3) Valium^R

4) Zentronal^R

5) Tarnalir^R

Diese typische Symptomatik ist bei diesem Patienten

typischer Kleinhirnsymptomatik, die bei diesem Patienten nicht auftrat. Es ist nicht anzunehmen, daß das Kreislaufversagen des Patienten in Zusammenhang mit der Chloramphenicol¹⁾- oder Diphenylhydantoin²⁾-Therapie steht.

Nach Untersuchungen von FEUERLEIN (10) die Letalitätsquote bei Behandlung von Alkoholdelirien durchschnittlich bei 16 % und bei den von BISCHOF (5) untersuchten Fällen bei 10% so berichtet - seit Einführung der Chlormethiazol³⁾-Therapie SATTES (24) bei Behandlung von 33 Patienten von 1 Todesfall durch Aspiration von Mageninhalt.

HUEFMANN und LEVEN (14) sprechen von 2 Todesfällen durch Bronchopneumonie. Die Therapie wurde hier mit Tabletten durchgeführt - bis auf einen der Todesfälle; hier war eine Chlormethiazol³⁾-Infusion angelegt worden.

Bei den 94 untersuchten Delirpatienten aus den Jahren 1965 - 1971 fand sich ein Todesfall, der aber nicht in kausalen Zusammenhang mit der Chlormethiazol³⁾-Therapie gebracht werden kann.

1) Peraxin[®]

2) Zentronal[®]

3) Distraneurin[®]

ZUSAMMENFASSUNG

An Hand der Daten von 71 Patienten, die sich in den Jahren 1965 - 1971 in der Universitätsnervenklinik München wegen eines alkoholbedingten Delirs stationär behandeln ließen, wurde eine statistische Analyse über Dauer, Dosierung und Applikationsform einer Chlormethiazol¹⁾-Therapie im Hinblick auf therapeutische Erfolge, Nebenwirkungen und Komplikationen durchgeführt.

Die mittlere Dauer der stationär behandelten Delirphase konnte von 3,2 Tagen im Jahr 1965 auf 2,2 Tage im Jahr 1971 reduziert werden. Während die orale Applikation von Chlormethiazol¹⁾ sich in Dauer und Dosierung nur unwesentlich änderte, stieg die mittlere tägliche Menge der intravenös infundierten 0,8%-igen Chlormethiazol¹⁾-Lösung kontinuierlich von 150 ml im Jahr 1965 auf 850 ml im Jahre 1971. Die Dauer der Infusionstherapie verhielt sich umgekehrt zur Dosierung der ersten Tage : bei einer mittleren Dosierung von 710 ml am ersten Tag war meist

1) Distraneurin^R

eine dreitägige Therapie erforderlich, bei Dosierungen von 1000 ml konnte sie nach 1 - 2 Tagen abgebrochen werden. Die Mortalitätsrate betrug 1%, medikamentös bedingte ernsthafte Nebenwirkungen oder Komplikationen waren nicht nachweisbar.

Die Daten lassen die Schlußfolgerung zu, daß Chlor-methiazol¹⁾ in ausreichender Dosierung die Dauer der Delirphase verkürzt.

1) Distraneurin^R

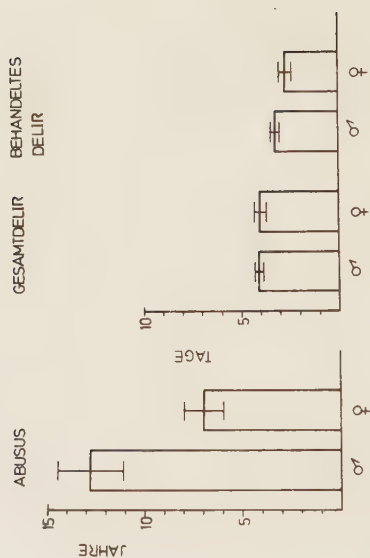


Abb. 1

Abususdauer (Jahre) sowie Dauer des gesamten und behandelten Delirs (Tage) Männer (n=47) und Frauen (n=24). Die Höhe der Säulen gibt das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) an; ferner sind die Standardfehler des Mittels (S.F.M.) eingezeichnet.

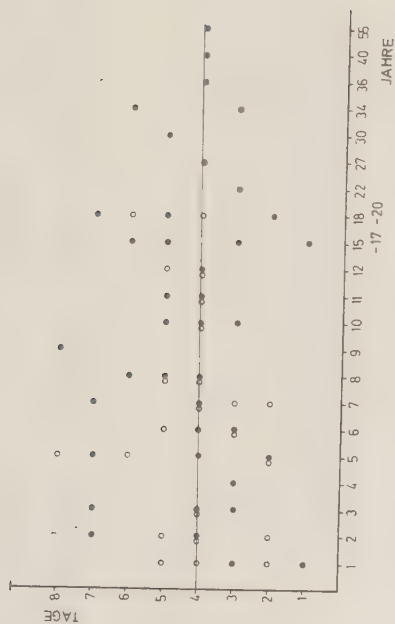


Abb.2

Abhängigkeit der Gesamtelirlänge in Tagen (Ordinate) von der Abausdauer in Jahren (Abszisse) bei allen Männern (•) $n=47$ und Frauen (o) $n=24$. Die aus sämtlichen Werten errechnete Regressionsgerade hat die Funktion $y = bx + a$ $y = 0,009x + 4,009$. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $0,062$.

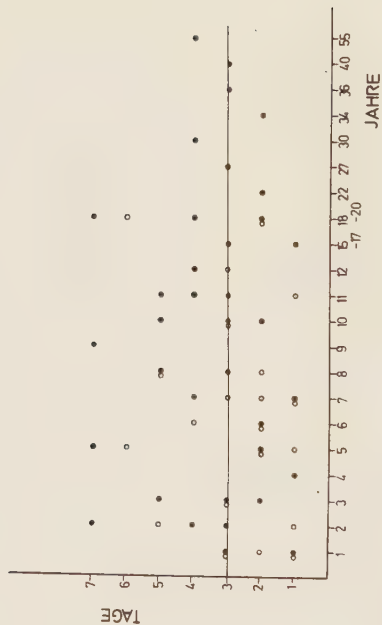


Abb. 3

Abhängigkeit der behandelten Delirlänge in Tagen (Ordinate) von der Abususdauer in Jahren (Abszisse) bei allen Männern (●) $n=45$ und Frauen (○) $n=24$. Die aus sämtlichen Werten errechnete Regressionsgerade hat die Funktion $y = 0,008x + 2,967$. Der Korrelationskoeffizient r beträgt $0,052$.

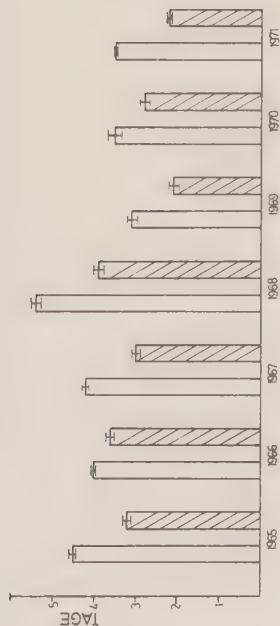


Abb. 4

Dauer des Gesamtdelirs in Tagen (unschraffiert) und Dauer des behandelten Delirs (schraffiert) in den Jahren 1965 bis 1971. Die Höhe der Säulen gibt das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) an; ferner sind die Standardfehler des Mittels (S.F.M.) eingezeichnet für Männer und Frauen ($n = 71$, unschraffiert) ($n = 69$, schraffiert) .

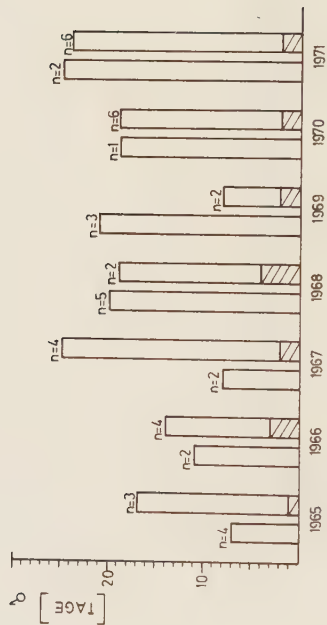


Abb.5

1
5
1

Chlormethiazol-Medikation in Tagen in den Jahren 1965 bis 1971 für Männer getrennt nach der Art der Applikation. Jeweils linke unverschraffte Säule ausschließlich orale Verabreichung ; rechte Säule kombinierte Verabreichung (oral unverschraffte; Dauerinfusion verschraffte) $n=47$. Die Höhe der Säulen gibt das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) an .

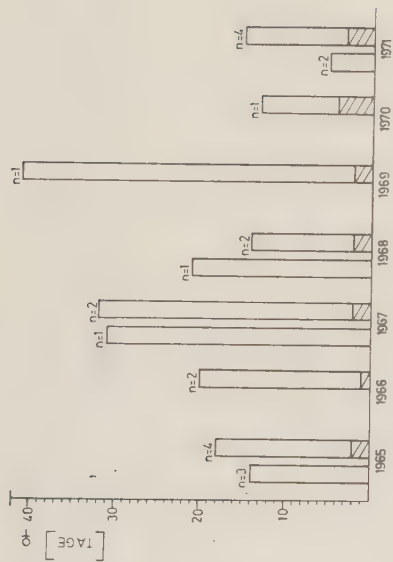


Abb.6

1 5 1

Chlormethiazol-Medikation in Tagen in den Jahren 1965 bis 1971 für Frauen getrennt nach Art der Applikation. Jeweils linke unschraffierte Säule ausschließlich orale Verabreichung ; rechte Säule kombinierte Verabreichung (oral unschraffiert; Dauerinfusion schraffiert) n=24 . Die Höhe der Säulen gibt das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) an .

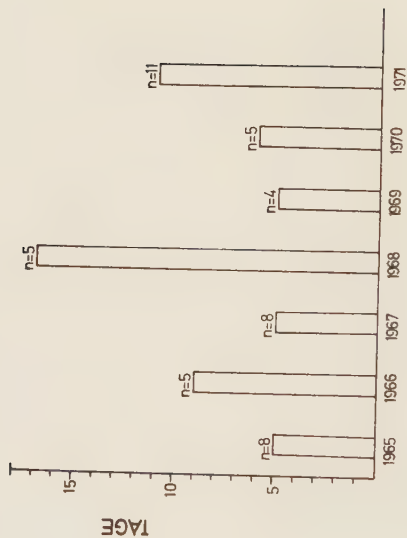


Abb.7

zeigt die mittlere Dauer (Tage) der oralen Chlormethiazol-Therapie (Männer und Frauen) von 6 Tabletten und mehr in den Jahren 1965 bis 1971. Über den jeweiligen Säulen ist die Zahl der Patienten (n) angegeben.

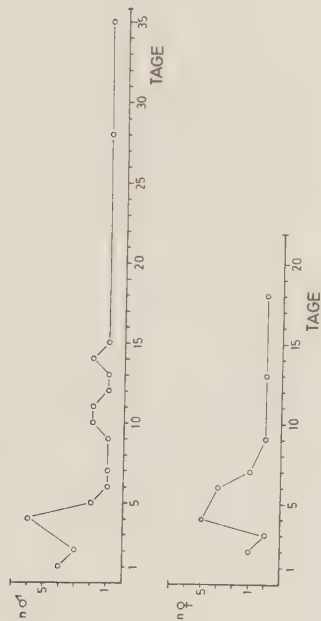


Abb.8

Distributionshistogramm der Dauer einer oralen Medikation mit 6 und mehr Tabletten pro Tag.
 Oben: Anzahl der Männer n=47 ; unten: Anzahl der Frauen n=24 .

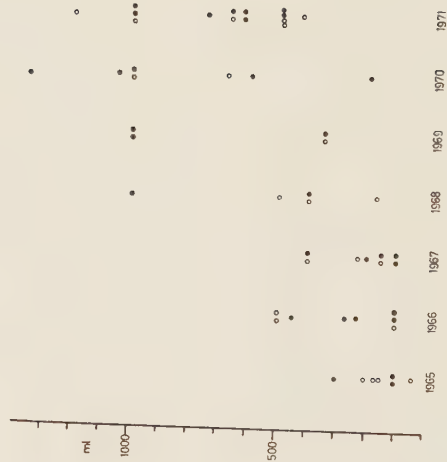


Abb. 9

58

Darstellung der mittleren infundierten Chlormethiazol-Menge (ml) pro Tag für jeden Patienten in den Jahren 1965 - 1971. (männliche Patienten: ● ; weibliche Patienten: ○)

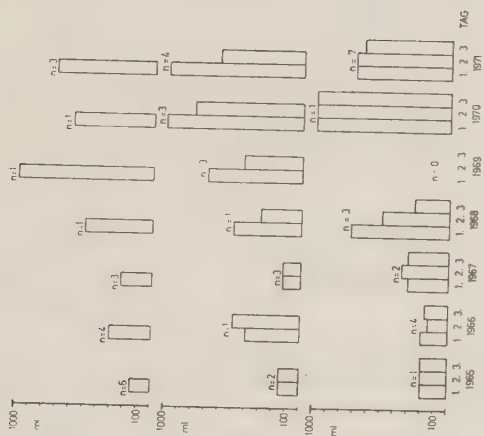


Abb. 10

Mittlere Chloromethiazol-Infusionsmenge pro Tag 0,8%ige Lösung an den ersten Tagen nach Klinik-
aufnahme in den Jahren 1965 - 1971 . Oben: 1-tägige Mitte: 2-tägige Unten: 3-tägige
Infusionsdauer. Die Höhe der Säulen gibt das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) an . Die Anzahl (n) der
Fälle (Männer und Frauen) ist über der Säule angegeben. 1 Tag = 24 h

LITERATUR-VERZEICHNIS

- (1) ALLGEN, L.G., U.H.LINDBERG, L.S.ULLBERG
Tissue Distribution, Excretion and
Metabolism of Hemineurin
Nord.psychiat.Tidskr. 17, 13-19 (1963)
- (2) AMLER, G., M.BERGENER
Elektroenzephalographische Veränderungen
bei der Behandlung des Delirium tremens
mit Chlormethiazol und ihre Interpretation
Arzneim.Forsch.(Drug Res.)15, 837-840 (1965)
- (3) BENUZZI, P., C.MULLER
Trois méthodes de traitement du delirium
tremens - Études comparative
Schweiz.Med.Wschr. 97, 1283-1289 (1967)
- (4) BERGENER, M., J.FRITSCHKA
Zur Klinik und Therapie des Delirium tremens
unter besonderer Berücksichtigung der
Chlormethiazolbehandlung
Der Nervenarzt 36, 156-161 (1965)
- (5) BISCHOF, H.L. Zur Pathogenese des Alkoholdelirs
Dargestellt aufgrund von Beobachtungen
an 209 Fällen
Der Nervenarzt 40, 318-325 (1969)
- (6) BÜCKER, F. Psychiatrie in der Praxis
IV. Delirium tremens: heute beherrschbar!
Med.Welt 1, 63-64 (1965)
- (7) CHARONNAT, R., P.LECHAT, J.CHARETON
Sur les propriétés pharmacodynamiques
d'un dérivé thiazolique (1^{re} note)
Thérapie 12, 68-71 (1957)
- (8) CHARONNAT, R., P.LECHAT, J.CHARETON, P.VOLAT
Sur les propriétés pharmacodynamiques
d'un dérivé thiazolique
Thérapie 12, 954-959 (1957)

- (9) CHARONNAT, R., P. LECHAT, J. CHARETON
 Sur les propriétés pharmacodynamiques
 d'un dérivé thiazolique
 (3^e note: Action sur le système nerveux-central)
 Thérapie: 13, 1-16 (1958)
- (10) FEUERLEIN, W. Neuere Ergebnisse der Alkoholdelir-Forschung
 Der Nervenarzt 38, 492-500 (1967)
- (11) FRITSCHKA, J., M. BERGENER
 Behandlung des Delirium tremens mit
 Chlormethiazol
 Dtsch. Med. Wschr. 89, 1632-1635 (1964)
- (12) GIACOBINI, E., I. SALUM
 Treatment of Delirium tremens
 A Comparative Study of Different Therapeutic
 Methods in 434 Cases
- (13) HASE, E. Pharmakologie und Verwendungsmöglichkeiten
 von Distraneurin
 Therapiewoche 16, 601 (1966)
- (14) HUFFMANN, G., B. LEVEN^R
 Über Behandlungserfolge mit Distraneurin^R
 bei Alkohol- und Medikamentendelirium
 Therapie d. Gegenwart 106, 1663-1675 (1965)
- (15) HUFFMANN, G. Indikation und Mißbrauch von Distraneurin
 Med. Welt 17, 1373-1374 (1966)
- (16) HUHN, A., F. BÖCKER
 Behandlung des Delirium tremens
 Dtsch. Med. Wschr. 92, 261-263 (1967)
- (17) JANZ, D. Die Epilepsien
 Hrsg. Georg Thieme Vlg. Stuttgart (1969)
- (18) KRYPSIN-EXNER, K., R. MADER
 Entzugsdelir bei Chlormethiazolsucht
 Wiener Med. Wschr. 45, 811-812 (1971)

- (19) MADDEN, J.S., D.JONES, E.P.GRISCH
Chlormethiazole and Trifluoperazine in
Alcohol withdrawal
Brit.J.Psychiat. 115, 1191-1192 (1969)
- (20) MAXION, H., E.SCHNEIDER
Der Einfluß von Chlormethiazol (Distraneurin)
auf das Schlaf-Elektroenzephalogramm nach
Alkohol delir
Pharmakopsychiat.
Neuro-Psychopharmak. 3, 233-238 (1970)
- (21) MEYER, H.H., W.SCHMITT, J.KIESER
Das Delirium tremens
Dtsch.Med.Wschr. 80, 1389-1392 (1955)
- (22) SALUM, I. The Clinical Use of Hemineurin
Nord.Psychiat.Tidskr. 17, 20-29 (1963)
- (23) SATTES, H. Therapeutische Erfahrung mit Distraneurin
Therapiewoche 14, 786 (1964)
- (24) SATTES, H. Die Behandlung des Delirium tremens mit
Distraneurin
Med.Klinik 59, 1515-1517 (1964)
- (25) SCHEID, W., A.HUHN
Neuere Wege in der medikamentösen Behandlung
des Alkohol delirs
Fortschr.Neurol.Psychiat. 32, 490-494 (1964)
- (26) SCHMIDT, L. Ergebnisse stationärer interner Behandlung
von Alkoholkranken in Berlin
Die Berliner Ärztekammer 3, 71-73 (1968)
- (27) VOGEL, T., W.OTTO
Differentialdiagnose des deliranten Syndroms
Dtsch.Med.Wschr. 99, 96-98 (1974)
- (28) WOODBURY, D.M., J.K.PENRY, R.P.SCHMIDT
Antiepileptic Drugs
ed.by Raven Press Books, Ltd. Amsterdam (1972)

LEBENS LAUF

Ich, Christiane Hummel, wurde am 21.7.1948 als Tochter des Internisten Dr.med.Fritz Hummel und seiner Ehefrau Anneliese, geb.Krupp, in Eschwege geboren.

Am 19.4.1955 wurde ich eingeschult. Nach 4 Grundschuljahren in der Struth-Schule, Eschwege trat ich nach bestandener Aufnahmeprüfung in die Leuchtberg-Schule, Lyzeum Eschwege ein. Am 14.6.1967 schloß ich meine Schulbildung mit dem Abitur ab.

Ab Sommersemester 1968 studiere ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Da ich zum Humanmedizin-Studium nicht zugelassen wurde, studierte ich die ersten drei Semester an der Tiermedizinischen Fakultät. Dort bestand ich am 25.2.1969 meine naturwissenschaftliche Vorprüfung. Der Studienwechsel zur Humanmedizin erfolgte zum Wintersemester 1969/70 unter Anrechnung der naturwissenschaftlichen Vorprüfung. Meine ärztliche Vorprüfung bestand ich am 8.7.1971 .

Im Frühjahr 1975 werde ich die ärztliche Prüfung ablegen.

